T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

HİPONATREMİ TEDAVİSİNDE TOLVAPTANIN ETKİNLİK VE YAN ETKİ PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Müberra KAPLAN ÇAYIR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

HİPONATREMİ TEDAVİSİNDE TOLVAPTANIN ETKİNLİK VE YAN ETKİ PROFİLİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Müberra KAPLAN ÇAYIR

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Seyit UYAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2023

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca tecrübesinden ve bilgisinden faydalandığım, ayrıca tezimin her aşamasında sabırla, hoşgörüyle yanımda olan saygıdeğer hocam, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Seyit Uyar'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Sayesinde hekimlik sanatı icra etmeyi öğrendiğim kıymetli hocam, S.B.Ü Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Klinik Şefi Prof. Dr. Ayhan Hilmi Çekin'e ve eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarıma, iç hastalıkları uzmanları ve yandal uzmanlarına,

Beraber keyifle çalıştığım, zorlukları beraber aştığım asistan arkadaşlarıma, ekip olarak çalıştığımız tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen ve tüm başarılarımda payları olan çok sevgili annem, babam ve tüm aileme,

Hayatıma girdiği günden itibaren her zaman her koşulda yanımda olan yol arkadaşım, kıymetli eşim Cihat Çayır'a sonsuz teşekkürü borç bilirim.

Dr. Müberra KAPLAN ÇAYIR

Antalya / 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **iii**
TABLOLAR LİSTESİ ..... **iv**
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ ..... **v**
ÖZET ..... **vi**
ABSTRACT ..... **viii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. HİPONATREMİNİN TANIMI 2
2.2. SU VE ELEKTROLİT DENGESİ 2
2.3. HİPONATREMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE SINIFLANDIRILMASI 4
2.3.1. Hipovolemik Hiponatremi 5
2.3.2. Hipervolemik Hiponatremi 7
2.3.3. Övolemik (normovolemik) Hiponatremi 8
2.3.3.1. Uygunsuz antidiüretik hormon salınım sendromu (UADHS) 9
2.4. HİPONATREMİDE KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR 10
2.5. HİPONATREMİ TEDAVİSİ 11
2.5.1. Vazopressin Reseptör Antagonistleri (Vaptanlar) 12
3. GEREÇ VE YÖNTEM **14**
3.1. MATERYAL VE METHOD 14
3.2. İSTATİKSEL ANALİZ 14
4. BULGULAR **16**
5. TARTIŞMA **29**
6. SONUÇLAR **35**
7. KAYNAKLAR **36**

KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH : Adrenokortikotropik hormon

ADH : Antidiüretik hormon

ALT : Alanin aminotransferaz

AST : Aspart aminotransferaz

AVP : Arjinin vazopressin

BNP : B tipi natriüretik peptit

BUN : Kan üre azotu

CYP3A4 : Sitokrom P450 3A4

FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

HDS : Hücre dışı sıvı

İV : İntravenöz

KCFT : Karaciğer fonksiyon testleri

KKY : Konjestif kalp yetmezliği

NACL : Sodyum klorür

OR : Olasılık oranı

RAAS : Renin anjiyotensin aldosteron sistemi

SALT : Study of Ascending Levels of Tolvaptan in Hyponatremia

SBÜ : Sağlık bilimleri üniversitesi

STK : Serebral tuz kaybı

TEMPO : Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes

TVS : Total vücut suyu

UADHS : Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Toplam vücut suyunun kompartmanlarına göre elektrolit konsantrasyonları dağılımı 3

Tablo 2. Uygunsuz ADH salgılanması sendromu ve serebral tuz kaybının karşılaştırılması..... 5

Tablo 3. Övolemik (normovolemik) hiponatremi nedenleri..... 8

Tablo 4. UADHS tanısı için diagnostik kriterler 10

Tablo 5. Hasta Özellikleri.....16

Tablo 6. Hastaların yatış laboratuvar bulguları.....18

Tablo 7. Tedavi türüne göre hasta özellikleri 19

Tablo 8. Tedavi türüne göre hastaların yatış laboratuvar bulguları 20

Tablo 9. Tolvaptan tedavisi alan grupta laboratuvar bulgularının zamanla değişimi.....21

Tablo 10. %3'lük hipertonik tedavisi alan grupta laboratuvar bulgularının zamanla değişimi 21

Tablo 11. Tedavi gruplarına göre laboratuvar bulgularının zaman içerisindeki değişimi.....22

Tablo 12. KCFT durumuna göre hasta özellikleri 24

Tablo 13. KCFT durumuna göre hastaların yatış laboratuvar bulguları 25

Tablo 14. KCFT değerleri normal olan grupta laboratuvar bulgularının zamanla değişimi.....25

Tablo 15. KCFT değerleri yüksek olan grupta laboratuvar bulgularının zamanla değişimi.....26

Tablo 16. KCFT durumu gruplarına göre laboratuvar bulgularının zaman içerisindeki değişimi.....28

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Şekil 1. Hiponatremiye yaklaşım algoritması (1 no'lu kaynaktan alınmıştır) 6

Grafik 1. Tedavi türü 17

Grafik 2. Na değerinin zaman içerisinde tedavi gruplarına göre değişimi 22

Grafik 3. KCFT Durumu 23

Grafik 4. KCFT gruplarına göre AST bulgularının zaman içerisindeki değişimi...27

Grafik 5. KCFT gruplarına göre ALT bulgularının zaman içerisindeki değişimi ..27

ÖZET

Hiponatremi Tedavisinde Tolvaptanın Etkinlik ve Yan Etki Profilinin Değerlendirilmesi

Amaç: Hiponatremi klinikte en sık karşılaştığımız elektrolit bozukluğudur ve vazopressin reseptör antagonisti olan tolvaptan hipervolemik ve övolemik hiponatremi tedavisinde son zamanlarda kullanıma giren etkili bir ajandır. Tolvaptan bu amaçla ülkemizde de kullanılmaktadır. Bu grup ilaçlar güvenli olmalarına rağmen, 2013 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tolvaptanın uzun süre kullanılmaması ve karaciğer hastalığı olanlarda dikkatli olunması gerektiği ile ilgili güvenlik uyarısı yayımlamıştır. Çalışmamız hiponatremi tedavisinde tolvaptanın etkinliği ve karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve bağlı yan dal kliniklerinde, son 5 yıl içerisinde şiddetli hiponatremi tanısı ile yatırılan hipervolemik ve övolemik hastalar dahil edildi. Hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak tarandı ve geliş şikayetleri, fizik muayene bulguları ve laboratuvar bulguları kayıt edildi. Hipertonik ve tolvaptan alan hasta grupları arasında sodyum düzelme hızları karşılaştırıldı. Bununla birlikte tolvaptan verilen hastalar yan etki açısından yatış karaciğer fonksiyon testlerine göre KCFT yüksek ve normal olarak sınıflandırıldı. Bu iki grupta takip eden 4. ve 7. günlerde KCFT yükselmesi görülüp görülmediği ve gruplar arası farklılık olup olmadığı incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam 236 hastanın ortanca yaş değeri 74 (65-82) yıl, ortanca yatış süresi 9 (7-11) gündü. Katılımcıların %53,4'ü kadındı. Başvuru şikayetleri sıklık sırası ile; halsizlik (%39,8), bulantı (%34,7), letarji (%16,5), nefes darlığı (%13,6), ödem (%7,2), baş dönmesi (%6,8), baş ağrısı (%5,1), nöbet (%3,0) idi. Hastaların %30,5'inde hipervolemik, %69,5'inde övolemik hiponatremi vardı. Tedavi olarak tolvaptan ve %3'lük hipertonik verilen hasta sayısı eşit alındı. Hastalarda ortanca sodyum değeri 117 (112-120) mEq/L idi. Tolvaptan grubundakilerin %47,5'inde hipervolemik, %52,5'inde övolemik hiponatremi var iken %3'lük hipertonik tedavi grubundakilerin %13,6'sında hipervolemik,

%86,4'ünde övolemik hiponatremi vardı. Laboratuvar bulgularındaki zamanla değişim tedavi gruplarına göre analiz edildiğinde 1. gün ve 7. gün sodyum değeri tolvaptan grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Tolvaptan tedavisi alan hastaların 61'inin (%52) KCFT değerleri normal iken 57'sinin (%48) KCFT değerleri yüksekti. KCFT değerleri normal olan hastalarda Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT) ve total bilirubin değerlerinin zamanla değişimi analiz edildiğinde AST ve ALT değerlerindeki değişimin anlamlı olduğu, ancak yükselme olmadığı, total bilirubin değerindeki değişimin ise benzer olduğu, KCFT değerleri yüksek olan hastalarda AST, ALT ve total bilirubin değerlerinin zamanla değişimi analiz edildiğinde ise AST ve total bilirubin değerlerindeki değişimin anlamlı olduğu, ancak düşüş olduğu ve ALT değerindeki değişimin ise benzer olduğu anlaşıldı.

Sonuç: Çalışmada tolvaptanın hiponatremi tedavisinde sodyumu düzeltmede etkin olduğu ve kısa süreli ve düşük dozlarda yan etki açısından güvenli olduğu izlendi.

Anahtar kelimeler: Hiponatremi, tolvaptan, etkinlik, yan etki profili

ABSTRACT

Evaluation of the Efficacy and Side Effect Profile of Tolvaptan in the Treatment of Hyponatremia

Aim: Hyponatremia is the most common electrolyte disorder in the clinic and and tolvaptan, a vasopressin receptor antagonist, is an effective agent that has recently been used in the treatment of hypervolemic and euvolemic hyponatremia. Tolvaptan is also used in our country for this purpose. Although these drugs are safe, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) issued a safety warning in 2013 that tolvaptan should not be used for long periods of time and caution should be exercised in patients with liver disease. Our study aims to evaluate the efficacy of tolvaptan in the treatment of hyponatremia and its effect on liver function tests.

Material and Method: Hypervolemic and euolemic patients hospitalized with the diagnosis of severe hyponatremia in the last 5 years were included in the study in the internal medicine and sub-branch clinics of the Health Sciences University (SBU) Antalya Training and Research Hospital. The medical records of the patients were reviewed retrospectively, and their admission complaints, physical examination findings, and laboratory findings were recorded. Sodium recovery rates were compared between the patient groups receiving hypertonic and tolvaptan. However, patients given tolvaptan were classified as high and normal for side effects according to hospitalization liver function tests. In these two groups, it was examined whether there was an increase in KCFT on the 4th and 7th days and whether there was a difference between the groups.

Results: The median age of 236 patients included in the study was 74 (65-82) years and the median length of hospital stay was 9 (7-11) days. 53.4% of the participants were women. Admission complaints were as follows: weakness (39.8%), nausea (34.7%), lethargy (16.5%), shortness of breath (13.6%), edema (7.2%), dizziness (6.8%), headache (5.1%), seizure (3.0%), respectively. 30.5% of the patients had hypervolemic hyponatremia and 69.5% had euvolemic hyponatremia. The number of patients treated with tolvaptan and 3% hypertonic was equal. The median sodium value in the patients was 117 (112-120) mEq/L. While 47.5% of the patients in the tolvaptan group had hypervolemic hyponatremia and 52.5% had

euolemic hyponatremia, 13.6% of the patients in the 3% hypertonic treatment group had hypervolemic hyponatremia and 86.4% had euolemic hyponatremia. When the change in laboratory findings over time was analyzed according to the treatment groups, the sodium values on Day 1 and Day 7 were significantly higher in the tolvaptan group. While 61 (52%) of the patients receiving tolvaptan treatment had normal KCFT values, 57 (48%) had high KCFT values. When the change in Aspartate Aminotransferase (AST), Alanine Aminotransferase (ALT) and total bilirubin values over time was analyzed in patients with normal KCFT values, it was understood that the change in AST and ALT values was significant, however, there was no increase, the change in total bilirubin value was similar, and when the change in AST, ALT and total bilirubin values over time was analyzed in patients with high KCFT values, it was understood that the change in AST and total bilirubin values was significant, but the decrease and the change in ALT value was similar.

Conclusion: In the study, it was observed that tolvaptan was effective in correcting sodium in the treatment of hyponatremia and was safe for short-term and low doses in terms of side effects.

Keywords: Hyponatremia, tolvaptan, efficacy, side effect profile

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hiponatremi en sık karşılaşılan ve hastaneye en sık yatırılan elektrolit bozukluğudur. Serum sodyum düzeyinin 135 mEq/L'nin altında olması ile tanı konulur ve hastanın volüm durumuna göre hipovolemik, övolemik ve hipervolemik olmak üzere gruplandırılır. Patogenezinde %95 olguda antidiüretik hormonun (ADH) nonozmotik salgılanması sorumludur (1). Hastalar hiponatremi nedenine, klinik özellikleri ve laboratuvar parametrelerine göre değerlendirilip sıvı kısıtlaması, izotonik veya %3'lük hipertonik replasmanı ve ADH reseptör antagonistleri ile tedavi planları oluşturulmaktadır. ADH reseptör antagonistlerinden tolvaptan ülkemizde de övolemik ve hipervolemik hiponatremi tedavisinde kullanılan bir ajandır.

Literatür tarandığında tolvaptanın polikistik böbrek hastalığında, hastalığın ilerlemesi üzerindeki etkisini inceleyen çok merkezli bir çalışmayla (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Its Outcomes [TEMPO] 3: 4) güvenliğine ilişkin endişelerin ortaya çıktığı görülmüştür (2, 3). Bu çalışmada tolvaptan kullanılan hastalarda plaseboya kıyasla karaciğer enzimlerinde artış izlendiği belirtilmiştir ve bu verilere dayanarak FDA 2013'te bir güvenlik uyarısı yayınlamıştır. Bu uyarıda tolvaptanın 30 günden uzun süreyle kullanılmaması ve karaciğer hastalığı olanlarda (siroz dahil) dikkatli olunması gerektiğini bildirmiştir (4).

Kendi klinik deneyimlerimizde, tolvaptanın hiponatremi tedavisinde kısa süreli kullanıldığında ve dozu titre ederek arttırıldığında önemli bir yan etki gözlenmemiştir. Dünyada hiponatremide tolvaptanın güvenliğiyle ilişkili kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenler ile biz bu çalışmada hipervolemik ve övolemik hastalarda bir tedavi seçeneği olan tolvaptanın etkinliği ve yan etki profilini, %3'lük hipertonik solüsyon ile karşılaştırarak değerlendirmeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPONATREMİNİN TANIMI

Hiponatremi tanısı serum sodyum (Na) düzeyinin 135 mEq/L'nin altında olması ve translokasyonel hiponatremi ve psödohiponatreminin dışlanması ile konur (5). Hiponatremi ciddi mortalite ve morbiditeye sebep olabilir (6). Hiponatremi tanılı hastaların %50'den fazlasını yatan hastalar oluşturur (7). Olguların büyük kısmı asemptomatiktir, ancak serum Na değeri 120 mEq/L'nin altında olan ciddi hiponatremilerde semptomlar görülebilir.

Hiponatremi gelişmesinin nedeni çoğunlukla su dengesizliğidir ve patogenezde %95 olguda ADH'ın nonozmotik salgılanması sorumludur. Bu nedenle ADH reseptör antagonistleri siroz ve konjestif kalp yetmezliği gibi ödemli hastalarda ve uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromlu (UADHS) hastalarda kullanılmaktadır (1).

Tedavide hiponatreminin hızlı düzeltilmesi hiponatremiden daha ciddi klinik semptomlara neden olabilmektedir. Hiponatremi tedavisinde serum sodyumunu düzeltme hızı 0,5-1 mEq/ L/ saat olmalıdır. Daha hızlı düzeltilirse santral pontin miyelinolizis ve beyin kanaması oluşabilir. Bu yüzden hiponatremi tedavisi yavaş ve kontrollü olmalıdır (1).

2.2. SU VE ELEKTROLİT DENGESİ

İnsan vücudunun %50-60'ı sudur ve total vücut suyunun (TVS) 2/3'ü intrasellüler, 1/3'ü de ekstrasellülerdir. Ekstrasellüler sıvı da intravasküler alan ve interstisyel alan olmak üzere 2 alana ayrılır (tablo 1) (5). Bu bölümler arası sıvı dağılımı ozmotik basınç tarafından kontrol edilir (1). Ozmotik basınç ölçü birimi ozmoldür ve 1 gram moleküler ağırlığı olan ve suda çözünemeyen madde olarak ifade edilir (8). Sodyum ekstrasellüler sıvının ana ozmolüdür ve ozmotik dengeyi sağlamanın yanında kan basıncını ve efektif arteryel volümü düzenleyen esas moleküldür (1).

Tablo 1. Toplam vücut suyunun kompartmanlarına göre elektrolit konsantrasyonları dağılımı (5)

70 kg erkek için TVS		
Elektrolit (mmol/L)	**İntrasellüler sıvı**	**Ekstrasellüler sıvı**
Na	25	140
K	150	4,5
Mg	0,5	1
Ca	0,01	2,4
Cl	2	100
HCO3	6	25
P	1,4	1,2

Vücut suyunun ozmolalitesi, plazma ozmolalitesi hesaplanarak öngörülebilir. Ekstrasellüler sıvının ana katyonu sodyum olduğu için plazma ozmolalitesi öncelikle sodyum konsantrasyonu tarafından belirlenir. Aşağıdaki formülde de belirtildiği gibi glukoz ve kan üre azotunun (BUN) da etki ettiği plazma ozmolalitesinin normal değeri 280 ve 295 mOsm/L arasındadır (8).

$$\textbf{Plazma ozmolalitesi} = (2 \times [Na^+]) + (\text{glukoz} \div 18) + (\text{BUN} \div 2.8)$$

Ancak üre lipitte çözünür bir molekül olduğundan, glukoz da sodyum düzeyinden çok daha düşük düzeyde olduğundan etkisiz kabul edilirler. Bu nedenle etkin plazma ozmolalitesi (plazma tonisitesi) hesaplanırken aşağıdaki formül kullanılır (8).

$$\textbf{Etkin plazma ozmolalitesi} = 2 \times [Na^+]$$

Ölçülen ve hesaplanan ozmolalite arasındaki fark ozmolal gap olarak değerlendirilir ve ozmolal gap yüksekliği etanol, mannitol, metanol, etilen glikol veya izopropil alkol gibi ozmotik olarak aktif moleküllerin plazmada yüksek konsantrasyonda olduğunu gösterir (9, 10).

Plazma sodyum yoğunluğu sodyum alımı, plazma ozmolalitesi ve tonisitesi, renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS), TVS gibi birden fazla faktör tarafından belirlenir (11). TVS plazma sodyum konsantrasyonunun temel belirleyicisidir ve hiponatremili hastaların çoğunluğunda esas problem su dengesizliğidir. Su ve sodyum dengesi baroreseptörler, sempatik sinir sistemi, RAAS ve ADH salgılanması gibi faktörler aracılığıyla sağlanmaktadır (1).

Normal serum sodyum konsantrasyonu 135-145 mEq/L arasıdır. Sodyum hücre membranlarından serbestçe geçemediği için enerji bağımlı pompalar (Na+⁄ K+-ATPaz) tarafından taşınması gerekir. Su ise ekstrasellüler ve intrasellüler alanlar arası membranlardan rahatça geçebilir. Diyetle ortalama sodyum alımı günlük 4-5 gramdır. Sodyum klorür (NaCl) suda eriyerek iyonlarını veren sofra tuzudur ve NaCl'nin %39'u sodyumdur. Sağlıklı bir bireyde diyetle alınan ve vücuttan atılan sodyum miktarları dengededir. Besinlerle NaCl tuzu olarak alınan sodyumun büyük bir kısmı idrarla, geri kalanı dışkı ve ter yoluyla atılır. Böbreklerden filtre edilen sodyumun yaklaşık %60-70'i proksimal tübülden, %20 -30'u henle kulpunun çıkan kolundan, geri kalan (%5-10) sodyumun büyük çoğunluğu aldosteronun etkisiyle distal tübül ve toplayıcı tübüllerden geri emilir (1).

2.3. HİPONATREMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE SINIFLANDIRILMASI

Öncelikle hiponatreminin gerçek hiponatremi olup olmadığını değerlendirmek için translokasyonel hiponatremi ve psödohiponatremi dışlanmalıdır (5). Psödohiponatremi hiperlipidemi, hiperproteinemi ve gliserinle barsak irrigasyonu gibi durumlarda görülebilir. Translokasyonel hiponatremi ise mannitol, glukoz veya kontrast madde infüzyonu sonrası gelişebilir (1). Gerçek hiponatremide hipoozmolalite mevcuttur yani sodyum ile birlikte serum ozmolalitesi azalmıştır. Klinik belirti ve bulguların asıl nedeni serum ozmolalitesindeki azalmadır (12). Plazma ozmolalitesine göre hiponatremi izotonik, hipotonik ve hipertonik hiponatremi olarak sınıflandırılır (şekil 1).

Hipotonik hiponatremi düşündüğümüz durumlarda ise TVS'ye göre hipovolemik, hipervolemik veya normovolemik olup olmadığı ayırt edilmelidir. Daha sonrasında ise idrar ozmolalitesinin değerlendirilmesi gerekir. Gerçek hipoozmolar hiponatremide ADH salınımı baskılandığı için idrar ozmolalitesi 100-150 mOsm'dan daha düşüktür. İdrar sodyum konsantrasyonuna göre de hastaların sodyum kaybının böbrekten olup olmadığı değerlendirilebilir. UADHS'da idrar sodyumu 20 mEq/L'den büyüktür (1).

Hiponatremi hastanın kliniğine göre semptomatik veya asemptomatik, hiponatremi gelişme süresine göre akut veya kronik, sodyum konsantrasyonu seviyelerine göre hafif (130-135 mmol/L), orta (125-129 mmol/L) ve şiddetli (<125 mmol/L) olarak sınıflandırılabilir (13).

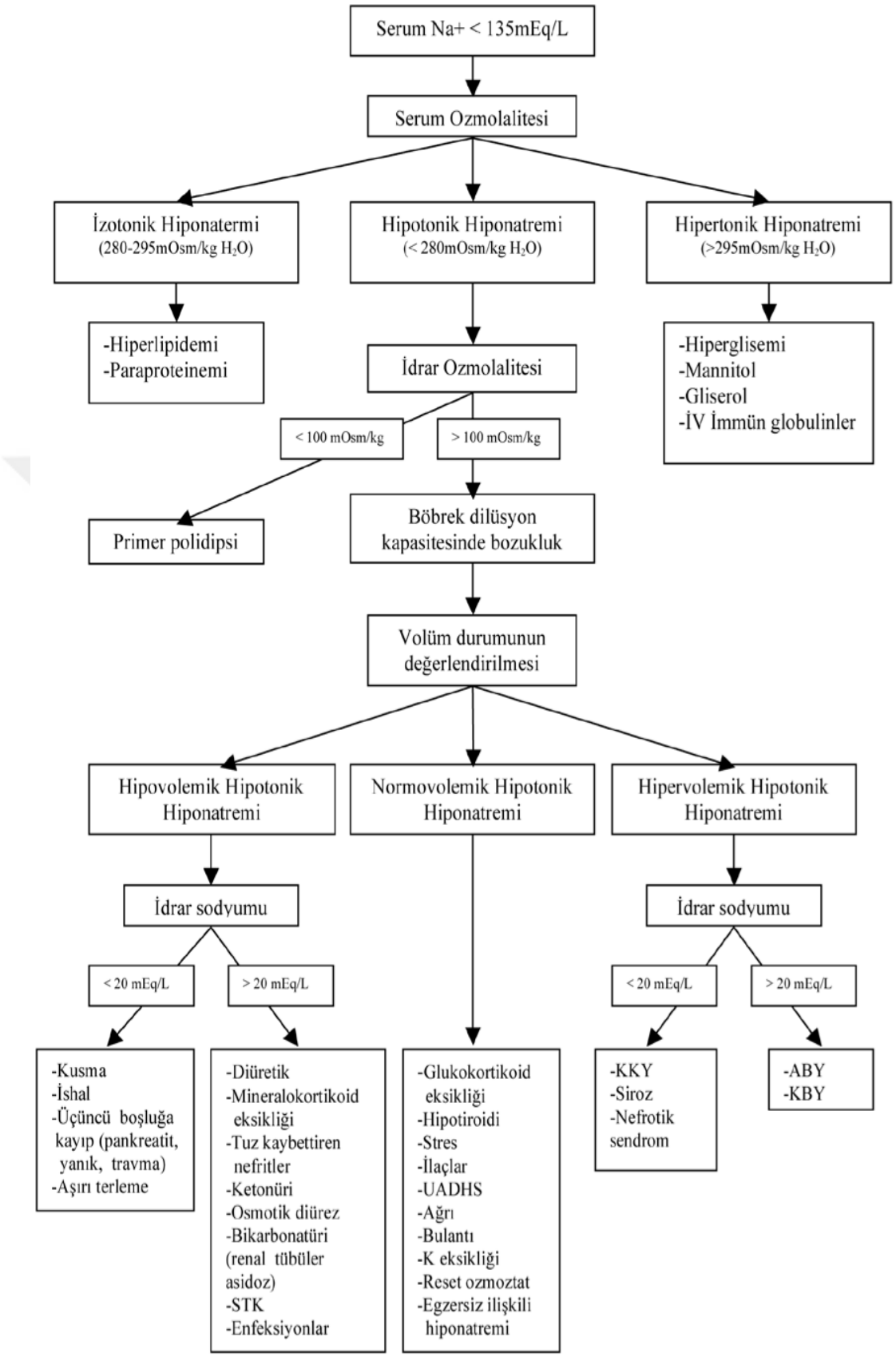
2.3.1. Hipovolemik Hiponatremi

TVS ve sodyum konsantrasyonu azalmıştır ancak su kaybı daha azdır. Diyetle sodyum alım azlığı veya renal veya ekstrarenal sodyum kaybı ve ekstrasellüler sıvının azalması (diüretikler, kusma, ishal, kanama, yanık, pankreatit vs.) ile hipovolemik hiponatremi gelişebilir. Özellikle de tiazid içeren kombine diüretikler hiponatremiye neden olabilirler (14, 15).

Diğer bir hipovolemik hiponatremi nedeni de serebral tuz kaybıdır (STK). Özellikle subaraknoid kanaması olan hastalarda görülen bu durumda temel patoloji daralan volümün uyardığı ADH salınımı ile oluşan renal tuz kaybıdır (5). Tedavileri farklı olduğu için birbirine benzeyen iki klinik durum olan STK ve UADHS'nın ayırımı yapılmalıdır (Tablo 2) (1, 11).

Tablo 2. Uygunsuz ADH salgılanması sendromu ve serebral tuz kaybının karşılaştırılması (11)

Klinik özellikler	UADHS	STK
Plazma sodyumu	Düşük	Düşük
Ekstrasellüler sıvı volümü	Normal veya hafif artmış	Düşük
Total vücut suyu volümü	Artmış	Düşük
Kan basıncı	Normal	Düşük olabilir
Postural hipotansiyon	Yok	Var
ADH	Artmış	Artmış
İdrar ozmolalitesi	Uygunsuz olarak artmış	Artmış
Üriner sodyum atılımı	>40 mEq/L, volüm genişlemiş	>40 mEq/L, renal tuz kaybı var
Plazma ürik asit düzeyi	Nispeten düşük	Düşük (idrarla kayıp)
B tipi natriüretik peptit (BNP)	Normal	Normal yüksek
İntravenöz izotonik tedavi	Hiponatremi kötüleşebilir	Hiponatremi düzelir
Tedavi	Serbest su kısıtlaması, hipertonik tuzlu su infüzyonu, ADH antagonistleri, lup diüretikler, yüksek solüt alımı, Demeklosiklin	Tuz yükleme, volüm replasmanı, fludrokortizon asetat



Şekil 1. Hiponatremiye yaklaşım algoritması (1 no'lu kaynaktan alınmıştır)

Hücre dışı sıvı (HDS) kayıpları doğrudan ölçülemediği için hipovolemi genellikle fizik muayene bulguları (boyun venöz dolgunluğunun azalması, deri turgorunun azalması, taşikardi gibi) ve laboratuvar sonuçlarıyla klinik olarak tespit edilir. Laboratuvar bulgularında idrar sodyumunun 20 mEq/L'den düşük olması ekstrarenal sodyum kaybı olduğunu, 20 mEq/L'den fazla olması ise renal atılım olduğunu gösterir (16). Ayrıca 0,5-1 L izotonik (%0,9) NaCl infüzyonundan sonra hipovolemik hiponatremisi olan hastalar volüm yüklenmesi belirtileri göstermeden düzelmeye başlayacağı için ayırıcı tanıda sıvı replasmanına yanıt da izlenebilir (17).

2.3.2. Hipervolemik Hiponatremi

Klinik olarak artmış ekstrasellüler sıvı hacmi genellikle vücuttaki sodyum fazlalığından kaynaklanan hipervolemiyi yansıtır. Bu tür hastalarda hipoozmolalite, aşırı arjinin vazopressin (AVP) sekresyonuna veya maksimum serbest su atılımını sınırlayan intrarenal faktörlerdeki dengesizliklere bağlı olarak su atılımındaki azalmanın neden olduğu vücut suyunun daha da fazla genişlemesinden kaynaklanır (17). Klinik olarak ödem veya asit ile karakterizedir. Konjestif kalp yetmezliği (KKY), siroz, böbrek yetmezliği ve nefrotik sendrom hipervolemi yapan nedenlerdir (1).

Volüm fazlalığı öykü, fizik muayene ve laboratuvar sonuçları değerlendirilerek belirlenir. Volüm yüklenmesi belirtileri olan hastalar (subkutan ödem, asit, pulmoner ödem vs.) hipervolemik kabul edilir. Aşırı volüm yüklenmesine rağmen RAAS aktivasyonuna bağlı olarak hipervolemik hiponatremili hastalarda idrar sodyumu veya fraksiyonel sodyum atılımı genellikle düşüktür (idrar Na <20-30 mmol/L) (17).

KKY'de etkin dolaşan hacimdeki azalma ve sirozda nitrik oksitin tetiklediği splanknik vazodilatasyon RAAS ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile non-ozmotik ADH salınmasına neden olur ve sodyum ve su birikimine neden olduğu için ekstrasellüler sıvı hacminde artış olur (17,18). Nefrotik sendromda ise düşük plazma onkotik basıncının neden olduğu azalmış etkin arteryel volüm ile renal hastalığın neden olduğu sodyum tutulumu nedeniyle hiponatremi gelişir (1).

2.3.3. Övolemik (normovolemik) Hiponatremi

Sodyum miktarı normal, TVS artmış olmasına rağmen hipervoleminin olmaması ile karakterize bir durumdur (1). Vakaların büyük çoğunluğu AVP'nin renal V2 reseptöründeki antidiüretik etkilerinden dolayı renal su atılımının azalmasının sonucu olarak ortaya çıkar. Hiponatremili hastaların çoğu, UADHS prevalansı yüksek olduğu için klinik olarak övolemiktir. Klinik volüm kaybı belirtileri (örn. ortostatik hipotansiyon, azalan cilt turgoru, taşikardi) veya volüm genişlemesi (örn. subkutan ödem, asit) olmayan hastalar övolemik kabul edilir (17). Normal veya düşük BUN ve düşük ürik asit seviyeleri destekleyici laboratuvar bulgusudur (18). Övolemik hiponatremili hastalarda genel olarak idrar sodyumu >20 ila 30 mmol/L beklenir(17). Övolemik hiponatremi nedenleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (tablo 3) (1).

Tablo 3. Övolemik (normovolemik) hiponatremi nedenleri (1)

UADHS
-Tümörler (bronkojenik karsinom, mezotelyoma, timoma, duodenal, pankreatik, prostat, uterus, nazofarinks karsinomu, lösemi)
-Santral sinir sistemi hastalıkları (tümoral hastalıklar, enfeksiyonlar, dejenereatif/demiyelinizn hastalıklar, kanama, psikoz, hidrosefali, kafa travmaları vs.)
-İlaçlar (ACEi, karbamazepin, oksikarbazepin, klorpropamid, glipizid, klofibrat, klozapin, siklofosfamid, metilene dioksi metamfetamin , omeprazol, serotonin geri alım inhibitörleri, vinkristin, bromokriptin, siprofloksasin, kolşisin, siklofosfamit, nikotin, fenotiazinler, TSA, oksitosin, prostaglandin sentez inhibitörleri)
-Akciğer hastalıkları (Enfeksiyonlar (tüberküloz, akut bakteriyel ve viral pnömoni, aspergillozis, ampiyem, akut solunum yetmezliği, KOAH) - Mekanik ventilasyon (pozitif basınçlı ventilasyon)
Glukokortikoid eksikliği
Hipotiroidizm
Reset ozmostat
Azalmış idrar solüt atılımı (aşırı bira tüketimi, çok düşük protein diyeti)
Psikoz
Egzersiz ilişkili

2.3.3.1. Uygunsuz antidiüretik hormon salınım sendromu (UADHS): Klinik olarak en sık karşılaşılan övolemik hiponatremi nedeni UADHS'dir (1). UAHDS yatan hastalarda en sık mortalite ve morbidite nedenidir (19). UADHS tanısı için gerekli kriterler ilk olarak 1967'de Bartter ve Schwartz tarafından tanımlanmıştır (20). Bu sendromda ADH'nin uygunsuz bir şekilde artışı ile böbrek toplayıcı kanallarda ve henlenin çıkan kulbunda reseptörlerin indüklenmesi neticesinde su geri emiliminde artış olur. Beraberinde damar içi hacim ve distal tübüle ulaşan sodyum miktarı artar ve proksimal tübülde sodyum reabsorbsiyonunda azalma olur. Tüm bu olaylar sonucunda hipoozmolar hiponatremi gelişir. Volüm reseptörlerinin aktivasyonu ve üriner sodyum ile su atılımında orantılı bir artış sonucunda hipervolemi gelişmez. Sonuç olarak su retansiyonu ve sodyum kaybı gerçekleşir (1).

UADHS tanısı koymak için idrar ozmolalitesinin plazma ozmolalitesini aşması gerekli değildir. İdrar ozmolalitesinin >100 mOsm/kg olması uygun olmayan antidiürezi yansıtır ve UADHS tanısı ile uyumludur (17). İdrar sodyumunun yüksek, ürik asit ve BUN seviyelerinin düşük olması tanıyı destekleyicidir (1). Ancak yükselmiş idrar sodyumu UADHS'ye özgü değildir ve ayrıca diüretik kullanımı veya mineralokortikoid eksikliği gibi durumlarda da görülür (17). Hasta klinik olarak övolemik olmalıdır, ödemli veya hipovolemik hastalarda UADHS tanısı konulamaz. UADHS bir dışlama tanısıdır ve diğer potansiyel hipoozmolalite nedenlerinin varlığının dışlanması gerekir. Plazma AVP ölçümü hiçbir zaman UADHS teşhisi için bir kriter olmamıştır, çünkü AVP seviyeleri UADHS'li hastalarda değişken şekilde yükselir. AVP'nin doğru bir şekilde ölçülmesi zordur çünkü düşük plazma seviyelerinde dolaşmaktadır ve örnek alınması zordur. Ayrıca AVP seviyeleri, hiponatreminin tüm sınıflandırmalarında (hipovolemik, övolemik ve hipervolemik) yüksektir ve bu nedenle bunlar arasında tanısal olarak ayrım yapılmasına yardımcı olmaz (17).

Tablo 4. UADHS tanısı için diagnostik kriterler (11)

– Etkin plazma ozmolalitesi <275 mOsm/kg
– Uygunsuz idrar konsantrasyonu (>100 mOsm/kg)
– Normal tuz ve su alımı mevcut iken yüksek idrar sodyum atılımı (>20-30 mmol/L)
– BUN <10 mg/dL
– Hipoürisemi (ürik asit <4 mg/dl)
– Hipovolemi veya hipervolemi bulgularının yokluğu ile tanımlanan klinik övolemi
– Şiddetli hipotiroidizm, hipokortizolizm (glukokortikoid yetmezliği) gibi övolemik hipoozmolalitenin diğer potansiyel nedenlerinin yokluğu,
– Normal böbrek fonksiyonu ve diüretik kullanımının olmaması

2.4. HİPONATREMİDE KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Semptomlar hiponatreminin oluşma hızına ve derecesine göre değişkenlik göstermektedir. Plazma sodyum konsantrasyonu 48 saat içinde düşüyorsa akut hiponatremi olarak değerlendirilir (1). Genellikle akut gelişen hiponatremide klinik belirtiler oluşur ve bu belirtiler beyin ödemi ile ilişkilidir. Serum sodyum düzeyinin azalması ile hipoozmolalite gerçekleşir ve ekstrasellüler su hücre içine geçer. Sodyum konsantrasyonu yavaş bir şekilde düşerse beyin adaptasyon mekanizması ile içerdiği elektrolitleri ve ozmolleri ekstrasellüler ortama verir ve beyin ödemi riski azalır (12).

Hafif hiponatremi hızlı gelişmediği takdirde asemptomatiktir. Eğer hiponatremi şiddetli ve hızlı gelişiyor ise bulantı, kusma, baş ağrısı, baş dönmesi, iştahsızlık, letarji, halsizlik, disoryantasyon, ajitasyon, kas krampları ve konvülziyonlar gibi semptomlar görülebilir (1). Hipervolemiye sekonder gelişen hiponatremide eşlik eden nefes darlığı ve ödem gibi belirti ve bulgular görülebilir. Fizik muayene bulguları olarak ataksi, şuur bozuklukları, dehidratasyon, derin tendon reflekslerinde azalma, hipotermi, Cheyne-Stockes solunumu izlenebilir (1, 21). Genellikle sodyum konsantrasyonu 120 mEq/L'nin üzerindeyse nörolojik semptomlar görülmez (1).

2.5. HİPONATREMİ TEDAVİSİ

Öncelikle öykü ve fizik muayene ile değerlendirilerek hiponatremi nedeninin belirlenmesi, akut veya kronik olup olmamasının, şiddetinin ve volüm durumunun değerlendirilmesi gerekmektedir (1).

Şiddetli hiponatremi hipertonik salin infüzyonu gerektiren acil durumdur. Altta yatan neden ne olursa olsun, ciddi hiponatreminin başlangıç tedavisi, ciddi nörolojik belirtilerin önlenmesine veya yönetilmesine yöneliktir. Hedefimiz sodyum konsantrasyonunu ilk 6 saatte 6 mEq/L artırmaktır. Hiponatremi tanısı konulduğu anda 100-150 mL %3'lük NaCl bolus infüzyonu ile tedaviye başlanmalıdır (17, 22).

48-72 saatten daha kısa sürede başlayan akut hiponatremiler genellikle semptomatiktir ve semptomlar kaybolana kadar serum sodyum konsantrasyonu saatte en fazla 2 mEq/L artırılmalıdır. Hızlı bir şekilde normal düzeylere getirmek hedeflenmemelidir (12). Akut asemptomatik hiponatremilerde ise serum sodyum konsantrasyonun düzeltme hızı ise en fazla 12 mEq/L/gün olmalıdır (23). Sodyum açığı aşağıdaki denklem ile hesaplanabilmektedir (1):

Sodyum açığı: TVS x (Hedeflenen sodyum miktarı – Ölçülen sodyum miktarı)

48-72 saatten uzun sürede ortaya çıkan hiponatremilere kronik hiponatremi denmektedir ve hızlı düzeltme yapılması mortal olabilmektedir (1). Bu hastalarda eğer serum sodyum düzeyi çok hızlı düzeltilirse ozmotik demiyelinizasyon sendromu gelişebilir. Pons seviyesinde miyelin kılıflarının erimesi sonucunda oluşan ve bilinç değişiklikleri, dizartri, disfaji, görme kaybı ve kuadripleji ile seyreden nörolojik bir tablodur. Bu nedenle serum sodyum konsantasyonunun yavaş düzeltilmesi önerilmektedir. Kronik asemptomatik hiponatremide ise altta yatan neden düzeltilmeli, altta yatan neden hemen bulunamıyorsa öncelikle sıvı kısıtlaması (günde 0,5-1 litre) yapılmalıdır (12).

Hipovolemik hiponatremide amaç hacim kaybının gösterilmesi ve düzeltilmesidir. Tedavi ederken hızlı düzeltmenin önüne geçmek için idrar volümü ve ozmolalitesinin izlenmesi gerekir. Ekstrasellüler sıvı hacminin azalması durumunda izotonik sodyum replasmanı hem tedavi etmek hem de UADHS ayırıcı tanısında önemli bir adımdır. İlk tanıda UADHS düşünülmeyen ve hiponatremiye

bağlı nörolojik semptomların izlendiği şiddetli hiponatremilerde ise hipertonik salin (% 3'lük NaCl) verilmelidir (17).

Hipervolemik hiponatremilerde genellikle kalıcı ADH salınımı mevcuttur. Hafif hipervolemik hiponatremide sıvı kısıtlaması ve diüretik kullanımı uygulanmaktadır. Ancak vazopressin (V2) reseptör blokerlerinin geliştirilmesi ile hipervolemik hiponatremide ADH'nin etkisinin bloke edilmesi mümkün görünmüştür(22).

Diğer hiponatremilerde olduğu gibi övolemik hiponatremide de tedavi belirlenirken hiponatreminin oluşma hızı, altta yatan nedenin varlığı ve ciddi nörolojik semptomlarının varlığının değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır (17). Övolemik hiponatreminin prototipi UADHS'dir. UADHS'nin tedavisi öncelikle altta yatan nedenlerin (örneğin ilaçlar, santral sinir sistemi enfeksiyonları, akciğer enfeksiyonları) düzeltilmesidir. Adrenal yetmezlik veya hipotiroidi gibi diğer övolemik hiponatremilerde ise nedene yönelik spesifik tedaviler uygulanmalıdır (22). UADHS'de orta ve ciddi hiponatremi varsa ve kronikse ilk yaklaşım sıvı kısıtlamasıdır. Hiponatreminin devam ettiği ve altta yatan nedenin ortadan kaldırılamadığı durumlarda ise diğer tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir (17). Son zamanlarda kullanılmaya başlayan vazopressin reseptör antagonistleri (vaptanlar; tolvaptan, satavaptan, conivaptan, liksivaptan) hipervolemik ve övolemik hiponatremide tedavi için kullanılabilecek yararlı ilaçlardır (24, 25).

2.5.1. Vazopressin Reseptör Antagonistleri (Vaptanlar)

ADH'nin toplayıcı kanal üzerindeki etkisini engeller ve su diürezi yaptırırlar. İdrar ozmolalitesinin ve ADH seviyelerinin yüksek olduğu hiponatremilerde yararlıdırlar (22). V1a, V1b ve V2 olmak üzere 3 çeşit vazopressin reseptörü vardır. V1a reseptörü vazokonstrüksiyon, trombosit agregasyonu ve inotrop aktiviteden, V1b reseptörü hipofiz bezinden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasından, V2 reseptörü ise ADH'nin antidiüretik etkisinden sorumludur. Vaptanlardan conivaptan V1a ve V2 reseptörlerine bağlanan intravenöz (İV) formda kullanılan bir ajanken diğerleri selektif olarak V2 reseptörüne bağlanır (1).

Vazopressin reseptör antagonistleri sık sodyum monitorizasyonu yapılabilecek yatan hastalarda başlanmalıdır ve ilk 24 saatte sıvı kısıtlaması

yapılmamalıdır. Hipovolemik hiponatremi, hipertonik salin infüzyonu gerektiren semptomatik ve ciddi hiponatremiler, vaptanlara olan aşırı duyarlılık ve sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) inhibitörlerinin kullanımı bu ilaçlar için kontraendikasyon olarak sayılabilir. Vazopressin reseptör antagonistlerine yönelik kısıtlılıklar olarak da sodyum düzeyinin aşırı yükselmesi, yüksek maliyetler ve hepatotoksisite riski gösterilebilir (22). 2013 yılında FDA 30 günden uzun süreyle bu ilaçların kullanılmaması ve karaciğer hastalığı olanlarda dikkatli olunması gerektiği ile ilgili güvenlik bildirisi yayınlamıştır (4). Bununla birlikte sodyumun aşırı yükselmesi ve ozmotik demiyelinizasyon sendromu riski nedeniyle vaptanlar hipertonik gibi diğer tedavilerle birlikte veya hemen ardından verilmemelidir. Tolvaptan'ın UADHS'li hastalardaki etkileri ise, sırasıyla Kuzey Amerika ve Avrupa'da gerçekleştirilen SALT-1 ve SALT-2 (Study of Ascending Levels of Tolvaptan in Hyponatremia) çalışmalarında incelenmiştir. Bu çalışmalardaki hasta grupları, UADHS ile birlikte kalp yetmezliği ve karaciğer yetmezliğine bağlı hiponatremisi olan bireyleri içermekteydi. Randomize, plasebo kontrollü olan SALT çalışmalarında, tolvaptan ile tedavi edilen hastalarda, sıvı kısıtlaması olmadan plasebo ile tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında sodyum seviyelerinde belirgin bir artış olmuştur (17). UADHS tedavisinde ilk olarak sıvı kısıtlaması düşünülse de, bu çalışmalarda tolvaptanın sıvı kısıtlamasına gerek olmadan etkili olması sıvı kısıtlamasından daha üstün olduğunu göstermiştir (17, 24).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. MATERYAL VE METHOD

Bu çalışma hastane merkezli, tek tabanlı, retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Araştırmamız Helsinki deklarasyonu ve iyi klinik uygulama ilkelerine uygundur.

Çalışma için SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03/03/2022 tarih ve 5/14 no'lu kararı ile onay alındı.

SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve bağlı yan dal kliniklerine son 5 yıl içerisinde hiponatremi tanısı ile yatan hastalar tarandı. Hastaların tıbbi kayıtlarından geliş şikayetleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları ve tedavi seçenekleri incelendi. Psödohiponatremi ve translokasyonel hiponatremi düşünülen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hipovolemik hiponatremiler de çalışmanın dışında bırakıldı. Şiddetli hiponatremisi (Na<125 mEq/ L) olup hastane yatış endikasyonu bulunan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu kriterlere uyan hiponatremi tanısı ile yatan tedavide %3'lük hipertonik solüsyon verilen ilk 118 hasta ve tolvaptan en az 4 gün verilen ve en az 7 gün yatış yapılmış 118 hasta çalışmaya alındı. Her iki grup arasında yatış laboratuvarları ve yatış şikayetleri arasındaki farklılıklar incelendi. Ayrıca sodyum düzelme hızları karşılaştırıldı. Bununla birlikte tolvaptan verilen hastalar yan etki açısından yatış karaciğer fonksiyon testlerine göre KCFT yüksek ve normal olarak sınıflandırıldı. Bilirubin düzeyi >1,5 mg/dl, AST >50 U/L, ALT >50 AST U/L olan hastalar KCFT yüksek gruba dahil edildi. Bu iki grupta takip eden 4. ve 7. günlerde KCFT yükselmesi görülüp görülmediği ve gruplar arası farklılık olup olmadığı incelendi.

3.2. İSTATİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenlerden parametrik test varsayımlarını sağlayanlar ortalama±standart sapma (SD), sağlamayanlar ortanca (25

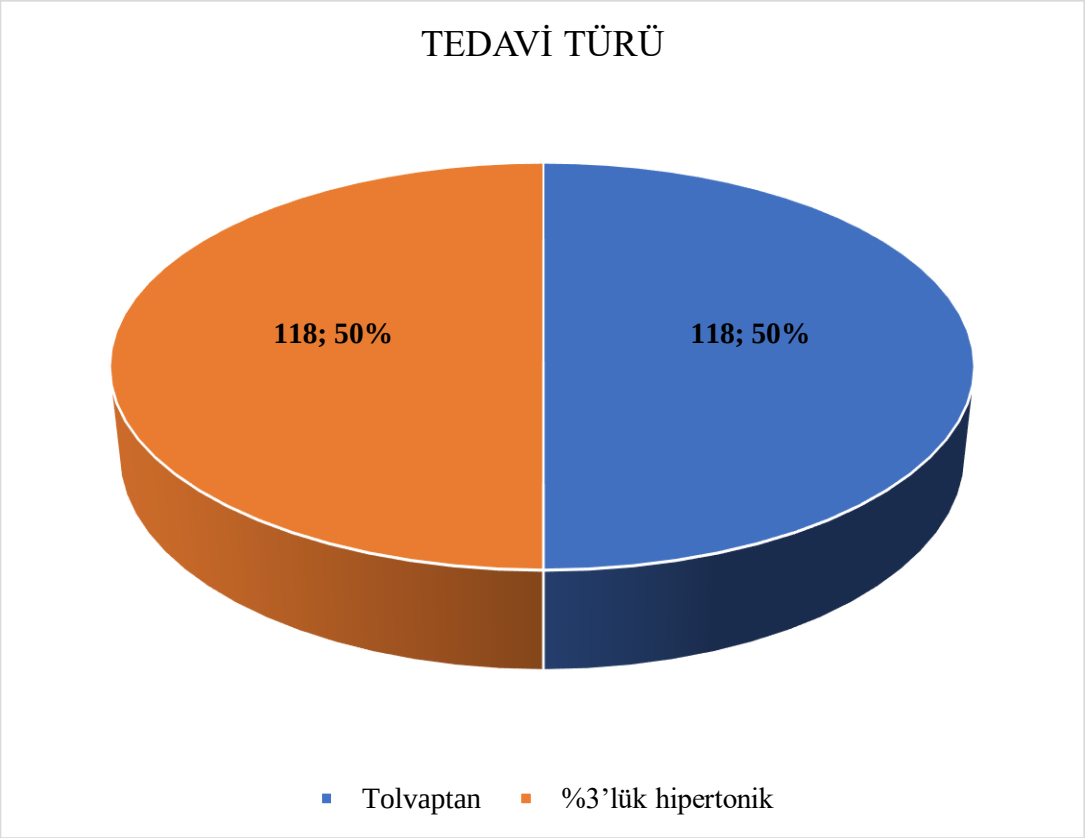
ve 75. persentil) değerleriyle sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare, Yates düzeltmesi, Fisher's exact testleri kullanılmış, post hoc Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin iki grup karşılaştırmalı analizlerinde parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumalarda Independent Samples t testi, sağlanmadığı durumlarda Mann Whitney U testi yapılmıştır. Tekrarlayan ölçümlerin zamanla değişim analizinde veriler non-parametrik özellik gösterdiğinden dolayı Friedman testi kullanılmıştır. Ayrıca tekrarlayan ölçümlerin gruplar arası karşılaştırılması için de Between-subjects repeated measures ANOVA testinden yararlanılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 236 hastanın yaş ve yatış süresi değişkenleri normal dağılım göstermemektedir ve yapılan analizlere göre ortanca yaş değeri 74 (65-82) yıl, ortanca yatış süresi 9 (7-11) gün olarak hesaplanmıştır. En küçük yaş 25, en büyük yaş 99'dur. Katılımcıların %53,4'ü kadındır. Başvuru şikayetleri sıklık sırasına göre şu şekilde dağılmıştır; halsizlik (%39,8), bulantı (%34,7), letarji (%16,5), nefes darlığı (%13,6), ödem (%7,2), baş dönmesi (%6,8), baş ağrısı (%5,1), nöbet (%3,0). Hastaların %30,5'inde hipervolemik, %69,5'inde övolemik hiponatremi vardır. Tedavi olarak tolvaptan ve %3'lük hipertonik verilen hasta sayısı eşit alınmıştır (Tablo 5, Grafik 1).

Tablo 5. Hasta Özellikleri

Değişkenler, (n=236)	**Ort±SS**	**Medyan(IQR)**	**Min-Max**
Yaş (Yıl)	72,93±12,86	74(65-82)	25-99
Yatış süresi (Gün)	11,44±9,44	9(7-11)	6-100
	Sayı (n)	**Yüzde (%)**	
Cinsiyet			
Erkek	110	46,6	
Kadın	126	53,4	
Başvuru Şikayetleri			
Bulantı	82	34,7	
Letarji	39	16,5	
Halsizlik	94	39,8	
Baş ağrısı	12	5,1	
Baş dönmesi	16	6,8	
Nöbet	7	3,0	
Nefes darlığı	32	13,6	
Ödem	17	7,2	
Hiponatremi türü			
Hipervolemik	72	30,5	
Övolemik	164	69,5	
Tedavi			
Tolvaptan	118	50,0	
%3'lük hipertonik	118	50,0	



Grafik 1. Tedavi türü

Laboratuvar bulgularından K (p=0,200) ve serum osmolaritesi (p=0,200) normal dağılıma uymaktadır. Diğer değişkenler ise nonparameterik özellik göstermektedir. Yapılan analizlere göre ortalama K değeri 4,24±0,78 mEq/L, serum ozmolalitesi değeri 252,13±16,96; ortanca Na değeri 117 (112-120) mEq/L, BUN değeri 22,5 (14-36) mg/dl, kreatinin değeri 1,09 (0,8-1,59) mg/dl, glukoz değeri 125 (103,5-149,5) mg/dl, AST değeri 31 (21,5-54,5) U/L, ALT değeri 20 (13-34) U/L, total bilirubin değeri 0,82(0,53-1,5) mg/dl, idrar dansitesi değeri 1013 (1009-1018,5), idrar ozmolalitesi değeri 262 (189,5-389,8), idrar sodyumu değeri 48,5 (25-76) mEq/L, ürik asit değeri 5,05 (3,3-6,85) mg/dl olarak hesaplanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların yatış laboratuvar bulguları

Değişkenler, (n=236)	Ort±SS	Medyan(IQR)	Min-Max
Na (mEq/L)	116,03±5,59	117(112-120)	98-124
K (mEq/L)	4,24±0,78	4,25(3,74-4,77)	1,83-6,39
BUN (mg/dl)	29,25±21,62	22,5(14-36)	2-146
Kreatinin (mg/dl)	1,39±1,44	1,09(0,8-1,59)	0,28-16
Glukoz (mg/dl)	132,79±44,63	125(103,5-149,5)	37-350
AST (U/L)	56,22±75,57	31(21,5-54,5)	7-638
ALT (U/L)	36,97±64	20(13-34)	1,6-800
Total Bilirubin (mg/dl)	1,79±2,99	0,82(0,53-1,5)	0,12-21
İdrar Dansitesi	1014,08±6,85	1013(1009-1018,5)	1002-1050
Serum Ozmolalitesi	252,13±16,96	251,75(240,95-262,9)	210-329
İdrar Ozmolalitesi	301,49±162,07	262(189,5-389,8)	63-904
İdrar Sodyumu (mEq/L)	56,98±47,78	48,5(25-76)	3,8-409
Ürik Asit (mg/dl)	5,48±2,67	5,05(3,3-6,85)	1,1-17

Tedavi türüne göre hasta özellikleri tablo 7 ile sunulmuştur. Tolvaptan tedavisi alanlarda yatış süresi anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur [9 (8-15) ve 8 (7-9); p <0,001]. Yaş ortanca değerleri her iki grupta benzer bulunmuştur (p=0,127). Kadın cinsiyet oranı tolvaptan tedavisi olan grupta %46,6, %3'lük hipertonik tedavisi alan grupta %60,2'dir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,037). Başvuru şikayetlerinden letarji (%11 ve %22; p=0,023) ve baş ağrısı (%0,8 ve %9,3; p=0,003) %3'lük hipertonik tedavisi alan grupta; nefes darlığı (%20,3 ve %6,8; p=0,002) ve ödem (%13,6 ve %0,8; p <0,001) ise tolvaptan grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Diğer başvuru şikayetleri her iki grupta istatistiksel açıdan benzerdir (p >0,05). Tolvaptan grubundakilerin %47,5'inde hipervolemik, %52,5'inde övolemik hiponatremi var iken %3'lük hipertonik tedavi grubundakilerin %13,6'sında hipervolemik, %86,4'ünde övolemik hiponatremi vardır ve bu farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır (p <0,001).

Tablo 7. Tedavi türüne göre hasta özellikleri

Değişkenler	Tedavi türü		p
	Tolvaptan (n=118)	%3'lük hipertonik (n=118)	
Yaş (Yıl)	74(62-82)	75(67-82)	0,127[µ]
Yatış süresi (Gün)	9(8-15)	8(7-9)	**<0,001[µ]**
Cinsiyet			**0,037***
Erkek	63(53,4)	47(39,8)	
Kadın	55(46,6)	71(60,2)	
Başvuru Şikayetleri			
Bulantı	42(35,6)	40(33,9)	0,785*
Letarji	13(11)	26(22)	**0,023***
Halsizlik	41(34,7)	53(44,9)	0,111*
Baş ağrısı	1(0,8)	11(9,3)	**0,003***
Baş dönmesi	6(5,1)	10(8,5)	0,300*
Nöbet	2(1,7)	5(4,2)	0,446*
Nefes darlığı	24(20,3)	8(6,8)	**0,002***
Ödem	16(13,6)	1(0,8)	**<0,001***
Hiponatremi türü			**<0,001***
Hipervolemik	56(47,5)	16(13,6)	
Övolemik	62(52,5)	102(86,4)	

[µ]Mann Whitney U test, *Med(IQR)*

*Pearson ki kare test, Yates düzeltmesi, Fisher's Exact test, *n(%)*

Tedavi türlerine göre hastaların laboratuvar bulguları analiz edilmiş ve sonuçlar tablo 8 ile gösterilmiştir. Na değeri [118,5 (115-121) ve 116 (112-119); p <0,001], K değeri [4,39±0,74 ve 4,08±0,8; p=0,002], BUN değeri [25,5 (16-44) ve 20 (12-33); p=0,005], total bilirubin değeri [1,01 (0,65-2,5) ve 0,74 (0,47-1,25); p<0,001], idrar dansitesi değeri [1015 (1010-1021) ve 1012 (1009-1015); p=0,002], serum ozmolalitesi değeri [256,13±17,77 ve 248,13±15,16; p<0,001], idrar ozmolalitesi [320 (235-481) ve 218,8 (160-281); p <0,001] ve ürik asit değeri [5,7

(3,3-7,7) ve 4,8 (3,2-6,3); p=0,025] tolvaptan alan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Diğer laboratuvar bulguları tedavi türüne göre istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir.

Tablo 8. Tedavi türüne göre hastaların yatış laboratuvar bulguları

Değişkenler	Tedavi türü		p
	Tolvaptan (n=118)	%3'lük hipertonik (n=118)	
Na (mEq/L)	118,5(115-121)	116(112-119)	**<0,001**[µ]
K (mEq/L)	4,39±0,74	4,08±0,8	**0,002**[ŧ]
BUN (mg/dl)	25,5(16-44)	20(12-33)	**0,005**[µ]
Kreatinin (mg/dl)	1,19(0,88-1,6)	1(0,8-1,5)	0,223[µ]
Glukoz (mg/dl)	127,5(104-146)	121,5(100-153)	0,923[µ]
AST (U/L)	32,5(21-79)	30(23-44)	0,348[µ]
ALT (U/L)	21(12-48)	20(13-28)	0,149[µ]
Total Bilirubin (mg/dl)	1,01(0,65-2,5)	0,74(0,47-1,25)	**<0,001**[µ]
İdrar Dansitesi	1015(1010-1021)	1012(1009-1015)	**0,002**[µ]
Serum Ozmolalitesi	256,13±17,77	248,13±15,16	**<0,001**[ŧ]
İdrar Ozmolalitesi	320(235-481)	218,8(160-281)	**<0,001**[µ]
İdrar Sodyumu (mEq/L)	53(25-78)	44,5(25-71)	0,311[µ]
Ürik Asit (mg/dl)	5,7(3,3-7,7)	4,8(3,2-6,3)	**0,025**[µ]

[µ]Mann Whitney U test, *Med(IQR)*

[ŧ]Independent Samples T test, *Ort±SD*

Tolvaptan tedavisi alan grupta laboratuvar bulgularının zamanla değişimi incelendiğinde Na değerinin zamanla arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p <0,001). Diğer laboratuvar değerlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p >0,05) (Tablo 9).

%3'lük hipertonik tedavisi alan grupta laboratuvar bulgularının zamanla değişimi incelendiğinde ise Na ve K değerlerinin zamanla arttığı ve bu artışların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (Na; p < 0,001 ve K; p=0,009). Diğer laboratuvar değerlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p >0,05) (Tablo 10).

Tablo 9. Tolvaptan tedavisi alan grupta laboratuvar bulgularının zamanla değişimi

Tolvaptan tedavisi **Değişkenler, *Medyan(IQR)***	**1.gün**	**2.gün**	**3. gün**	**4.gün**	**7.gün**	**p[F]**
Na (mEq/L)	122(118-124)	124 (120-127)	126,5(122-129)	129(127-133)	131(130-135)	**<0,001**
K (mEq/L)	4,3(3,75-4,9)	4,25(3,9-4,8)	4,4(3,9-4,8)	4,3(3,9-4,8)	4,4(3,9-4,7)	0,606
BUN (mg/dl)	26(15-45)	26(14-49)	24(14-46)	25(15-43)	24,5(15-38)	0,221
Kreatinin (mg/dl)	1,2(0,82-1,54)	1,13(0,84-1,54)	1,11(0,83-1,58)	1,11(0,88-1,56)	1,12(0,88-1,51)	0,684

[F]Friedman Test.

Tablo 10. %3'lük hipertonik tedavisi alan grupta laboratuvar bulgularının zamanla değişimi

%3'lük hipertonik tedavisi **Değişkenler, *Medyan(IQR)***	**1.gün**	**2.gün**	**3. gün**	**4.gün**	**7.gün**	**p[F]**
Na (mEq/L)	120(117-124)	124(120-128)	127(123-130)	130(126-133)	132(129-134)	**<0,001**
K (mEq/L)	3,96(3,4-4,5)	3,9(3,5-4,4)	4(3,5-4,4)	4(3,6-4,5)	4,1(3,6-4,5)	**0,009**
BUN (mg/dl)	17,5(11-31)	17(11-31)	16(10-30)	16(11-30)	16,5(11-27)	0,656
Kreatinin (mg/dl)	0,99(0,74-1,4)	1(0,8-1,32)	1,01(0,77-1,34)	0,98(0,74-1,3)	1(0,74-1,24)	0,059

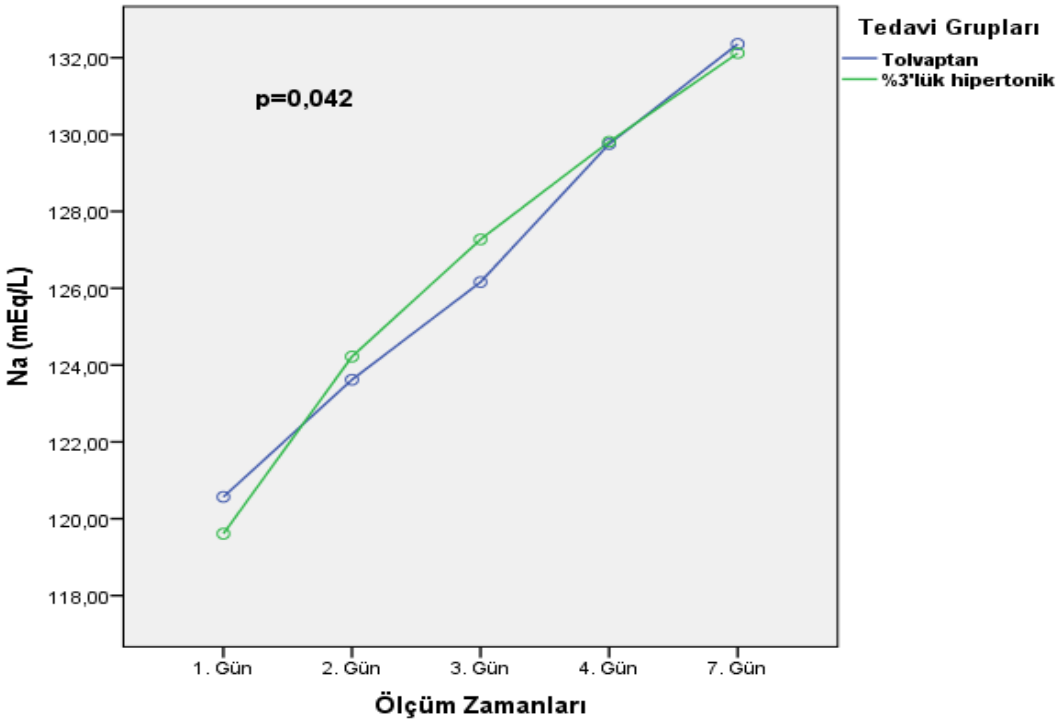
[F]Friedman Test.

Laboratuvar bulgularındaki zamanla değişim tedavi gruplarına göre analiz edildiğinde Na değeri için anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p=0,042). 1. Gün ve 7. Gün Na değeri tolvaptan grubunda daha yüksek iken diğer günlerde daha düşüktür (Grafik 2). K (p=0,191), BUN (p=0,598) ve kreatinin (p=0,296) değerlerindeki zamanla değişim tedavi grupları arasında farklı bulunmamıştır (p >0,05) (Tablo 11).

Tablo 11. Tedavi gruplarına göre laboratuvar bulgularının zaman içerisindeki değişimi

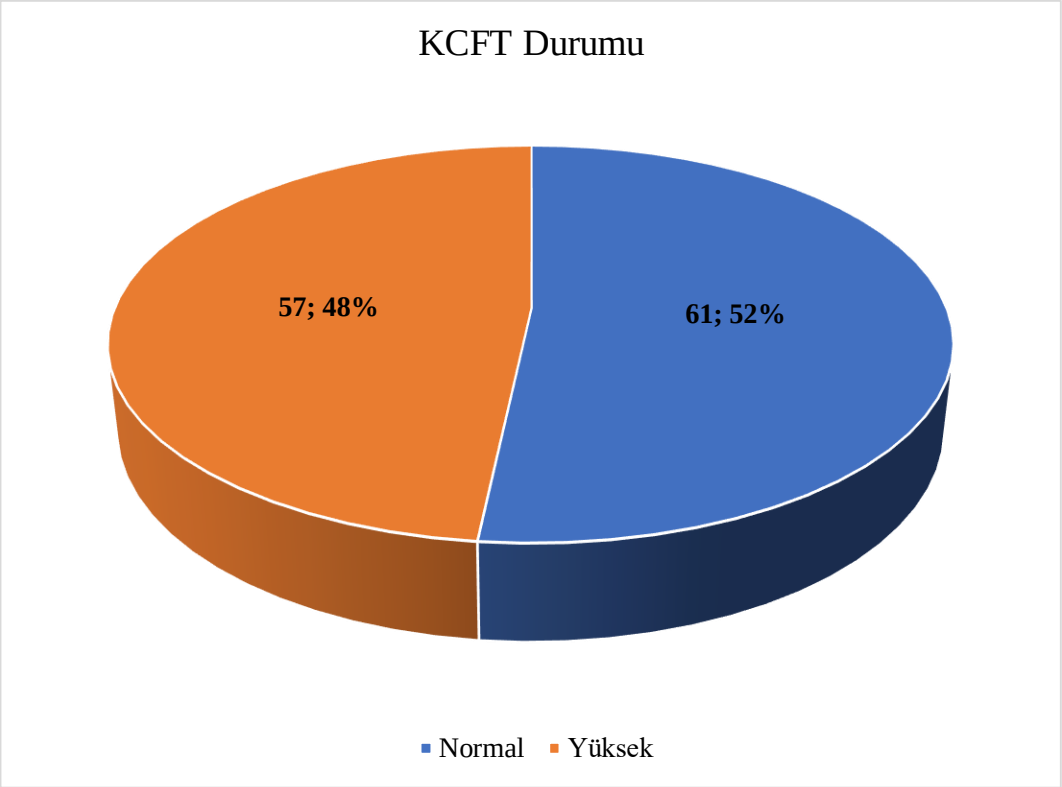
Değişkenler	1.gün	2.gün	3. gün	4.gün	7.gün	p[Á]
Na (mEq/L)						**0,042**
Tolvaptan	120,5678±5,57387	123,6186±5,32679	126,161±5,28984	129,7542±5,0161	132,3559±4,61237	
%3'lük hipertonik	119,6102±5,87627	124,2203±5,57947	127,2712±6,14867	129,8136±5,38905	132,1186±4,23895	
K (mEq/L)						0,191
Tolvaptan	4,3451±0,78367	4,7696±4,70868	4,3478±0,76389	4,2912±0,6521	4,3465±0,63007	
%3'lük hipertonik	3,9521±0,71334	3,8899±0,69378	3,9292±0,62527	4,0625±0,55166	4,0642±0,57953	
BUN (mg/dl)						0,598
Tolvaptan	33,6271±24,76136	33,0593±23,32318	31,7966±22,08165	32,9407±31,80531	31,2873±22,79561	
%3'lük hipertonik	24,6017±19,3493	23,7373±19,41381	23,4745±20,43331	22,2034±17,48042	22,6186±18,19877	
Kreatinin (mg/dl)						0,296
Tolvaptan	1,3204±0,68819	1,3464±0,89863	1,2831±0,64507	1,6014±3,0984	1,3097±0,67255	
%3'lük hipertonik	1,1847±0,65028	1,2458±1,0306	1,7728±6,45896	1,1502±0,60594	1,3178±2,18135	

[Á]Between-subjects repeated measures ANOVA, *Ort±SS*



Grafik 2. Na değerinin zaman içerisinde tedavi gruplarına göre değişimi

Hastaların 61'inin (%52) KCFT değerleri normal iken 57'sinin (%48) KCFT değerleri yüksektir (Grafik 3).



Grafik 3. KCFT Durumu

KCFT değerleri normal olan hastaların yaşları yüksek olan hastaların yaşlarından anlamlı olarak daha büyüktür [75 (65-84) ve 70 (61-79); p=0,026]. Yatış süresi ise KCFT değerleri yüksek olan hastalarda daha uzun bulunmuştur [(7-12) ve (7-12); p=0,011]. Başvuru şikayetlerinden letarji KCFT değerleri yüksek olan hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (%19,7 ve %1,8; p=0,002). Cinsiyet (p=0,188), diğer başvuru şikayetleri (p >0,05) ve hiponatremi türü (p=0,277) KCFT durumuna göre farklılık göstermemektedir (Tablo 12).

Tablo 12. KCFT durumuna göre hasta özellikleri

Değişkenler	KCFT Durumu		p
	Normal (n=61)	Yüksek (n=57)	
Yaş (Yıl)	75(65-84)	70(61-79)	**0,026[µ]**
Yatış süresi (Gün)	8(7-12)	c	**0,011[µ]**
Cinsiyet			0,188*
Erkek	29(47,5)	34(59,6)	
Kadın	32(52,5)	23(40,4)	
Başvuru Şikayetleri			
Bulantı	21(34,4)	21(36,8)	0,784*
Letarji	12(19,7)	1(1,8)	**0,002***
Halsizlik	23(37,7)	18(31,6)	0,485*
Baş ağrısı	0(0)	1(1,8)	0,483*
Baş dönmesi	3(4,9)	3(5,3)	0,999*
Nöbet	1(1,6)	1(1,8)	0,999*
Nefes darlığı	13(21,3)	11(19,3)	0,786*
Ödem	7(11,5)	9(15,8)	0,494*
Hiponatremi türü			0,277*
Hipervolemik	26(42,6)	30(52,6)	
Övolemik	35(57,4)	27(47,4)	

[µ]Mann Whitney U test, *Med(IQR)*

*Pearson ki kare test, Yates düzeltmesi, Fisher's Exact test, *n(%)*

KCFT değeri normal olan hastaların Na [116 (113-120) ve 120 (117-122); p=0,004], AST [23 (17-31) ve 80 (48-126); p <0,001], ALT [14 (11-20) ve 54 (23-101); p <0,001], total bilirubin [0,7 (0,58-1) ve 2,71 (1,49-6,4); p <0,001] ve idrar dansitesi [1013 (1008-1019) ve 1017 (1012-1021); p=0,036] değerleri KCFT değerleri yüksek olan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Diğer laboratuvar parametreleri ile KCFT durumu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (p >0,05) (Tablo 13).

Tablo 13. KCFT durumuna göre hastaların yatış laboratuvar bulguları

Değişkenler	KCFT Durumu		p
	Normal (n=61)	Yüksek (n=57)	
Na (mEq/L)	116(113-120)	120(117-122)	**0,004**[μ]
K (mEq/L)	4,32±0,74	4,48±0,74	0,235[İ]
BUN (mg/dl)	22(14-42)	30(16-44)	0,287[μ]
Kreatinin (mg/dl)	1,1(0,76-1,7)	1,2(0,9-1,57)	0,543[μ]
Glukoz (mg/dl)	130(114-141)	114(101-151)	0,218[μ]
AST (U/L)	23(17-31)	80(48-126)	**<0,001**[μ]
ALT (U/L)	14(11-20)	54(23-101)	**<0,001**[μ]
Total Bilirubin (mg/dl)	0,7(0,58-1)	2,71(1,49-6,4)	**<0,001**[μ]
İdrar Dansitesi	1013(1008-1019)	1017(1012-1021)	**0,036**[μ]
Serum Ozmolalitesi	255,9±20,61	256,38±14,3	0,884[İ]
İdrar Ozmolalitesi	302(236-480)	327(235-498)	0,724[μ]
İdrar Sodyumu (mEq/L)	54(32-80)	51(16-77)	0,194[μ]
Ürik Asit (mg/dl)	5,68±2,57	6,05±2,99	0,479[İ]

[μ]Mann Whitney U test, *Med(IQR)*

[İ]Independent Samples T test, *Ort±SD*

KCFT değerleri normal olan hastalarda AST, ALT ve total bilirubin değerlerinin zamanla değişimi analiz edildiğinde AST (p=0,005) ve ALT (p=0,031) değerlerindeki değişimin anlamlı olduğu, total bilirubin değerindeki değişimin ise benzer olduğu (p=0,364) anlaşılmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. KCFT değerleri normal olan grupta laboratuvar bulgularının zamanla değişimi

KCFT Normal Değişkenler, *Medyan(IQR)*	Yatış	4.gün	7.gün	p[F]
AST (U/L)	23(17-31)	23(17-27)	19(15-24)	**0,005**
ALT (U/L)	14(11-20)	16(11-23)	14(11-22)	**0,031**
Total Bilirubin (mg/dl)	0,7(0,58-1)	0,7(0,5-0,9)	0,7(0,6-0,9)	0,364

[F]Friedman Test.

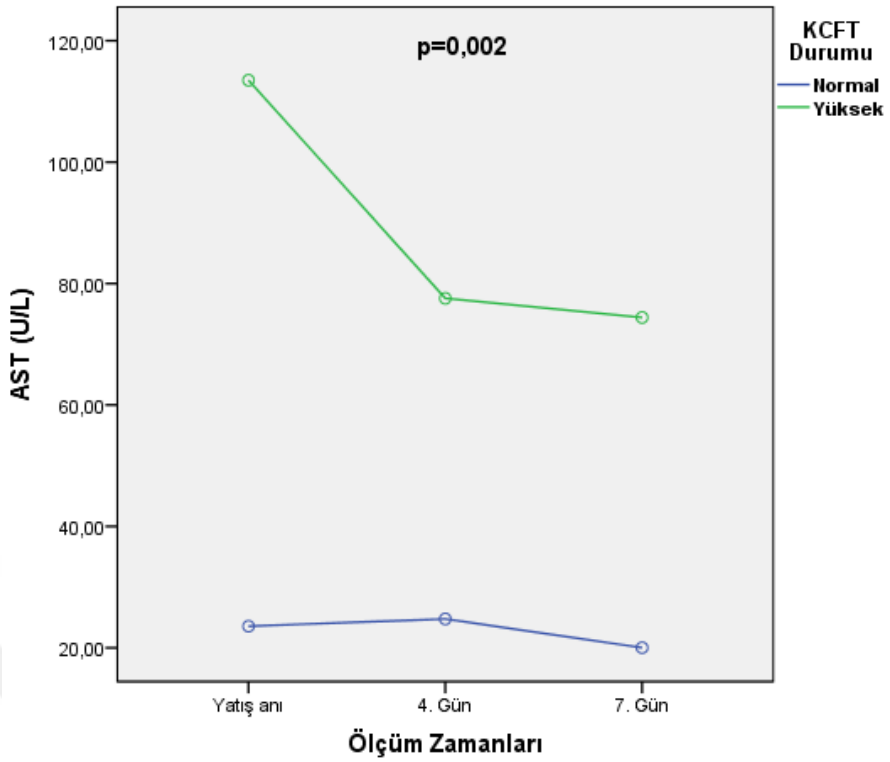
KCFT değerleri yüksek olan hastalarda AST, ALT ve total bilirubin değerlerinin zamanla değişimi analiz edildiğinde ise AST (p <0,001) ve total bilirubin (p=0,049) değerlerindeki değişimin anlamlı olduğu, ALT değerindeki değişimin ise benzer olduğu (p=0,123) anlaşılmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. KCFT değerleri yüksek olan grupta laboratuvar bulgularının zamanla değişimi

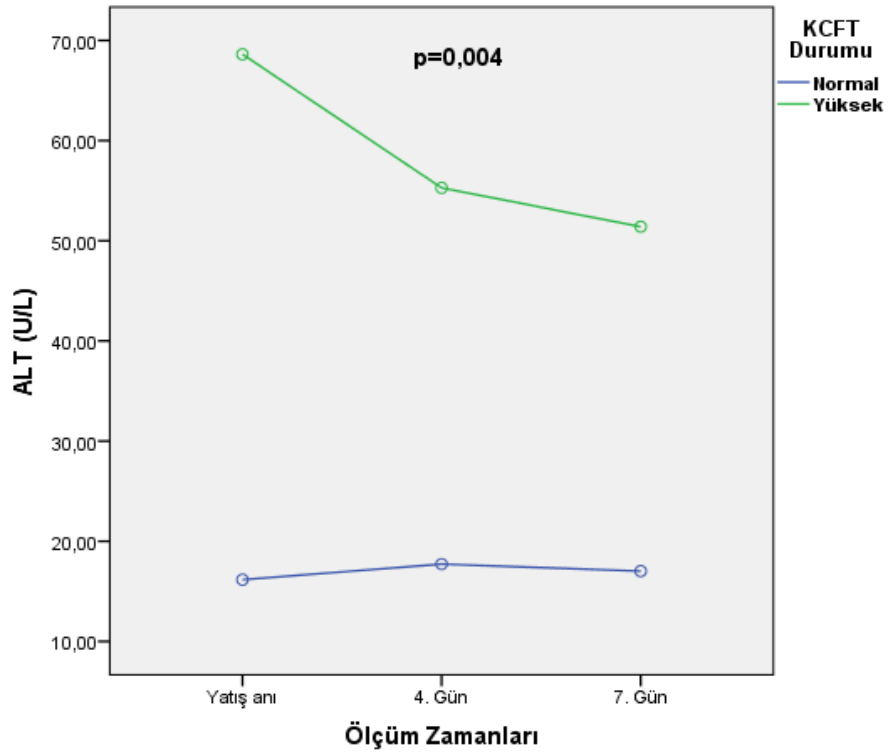
KCFT Yüksek Değişkenler, *Medyan(IQR)*	**Yatış**	**4.gün**	**7.gün**	**p[F]**
AST (U/L)	80(48-126)	49(34-94)	53(33-106)	**<0,001**
ALT (U/L)	54(23-101)	41(24-73)	36(20-72)	0,123
Total Bilirubin (mg/dl)	2,71(1,49-6,4)	2,4(1-5,3)	2,1(1-4,9)	**0,049**

[F]Friedman Test.

KCFT değerlerine göre normal ve yüksek olan ayrılan hasta gruplarında AST değerlerinin zamanla değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,002). AST değeri tüm zamanlarda KCFT değeri yüksek olan grupta daha yüksek olmakla birlikte 2 grup arasındaki en büyük fark yatış anında görülmüş ve 4. Günde fark azalmıştır (Grafik 4). ALT değerleri de benzer şekilde iki grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmuş (p=0,004), tüm zamanlarda KCFT değeri yüksek olan grupta ALT değeri daha yüksek olmakla birlikte 2 grup arasındaki en büyük fark yine yatış anında görülmüş ve fark giderek azalmıştır (Grafik 5). Total bilirubin değeri de yine KCFT değeri yüksek olan grupta daha yüksek olmakla birlikte 2 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 16).



Grafik 4. KCFT gruplarına göre AST bulgularının zaman içerisindeki değişimi



Grafik 5. KCFT gruplarına göre ALT bulgularının zaman içerisindeki değişimi

Tablo 16. KCFT durumu gruplarına göre laboratuvar bulgularının zaman içerisindeki değişimi

Değişkenler	1.gün	4.gün	7.gün	p[Á]
AST (U/L)				**0,002**
KCFT Normal	23,5574±9,07474	24,7541±13,88243	20,0164±6,35477	
KCFT Yüksek	113,4912±116,75877	77,5614±80,34369	74,4035±58,29906	
ALT (U/L)				**0,004**
KCFT Normal	16,1639±8,45809	17,7213±9,09786	17,0164±9,0231	
KCFT Yüksek	68,614±56,1111	55,2807±46,06314	51,4035±41,16555	
Total Bilirubin (mg/dl)				0,526
KCFT Normal	0,7787±0,29092	0,8931±1,00114	0,7639±0,31318	
KCFT Yüksek	4,7074±5,01006	4,7254±5,61872	4,3923±5,11233	

[Á]Between-subjects repeated measures ANOVA, *Ort±SS*

5. TARTIŞMA

Literatür incelendiğinde yaşlı hastaların susama hissi, renal fonksiyon, konsantrasyon yetenekleri ve sıvı ve elektrolit dengesinin hormonal düzenleyicilerinin bozulmasıyla hiponatremi açısından daha yüksek risk altında oldukları görülmüştür (26). Başkent üniversitesinde yapılan benzer bir çalışmada alınan 150 hastanın %52'sini kadın hastalar oluşturmaktaydı ve hastaların ortalama yaşı 68'di (27). Benzer şekilde çalışmamıza dahil edilen gerçek hiponatremili 236 hastada ortanca yaş 74'tü. Ayrıca çalışmamızda tolvaptan verilen hasta grubunu ağırlıklı olarak malign ya da siroz hastalar oluşturmaktadır. Yaş ile komorbiditelerin arttığını göz önünde bulundurursak çalışmamızdaki yüksek yaş ortalamasıyla ilişkilendirilebilir.

Literatürde yayınlanan çalışmalarda kadınlarda hiponatremi riskinin erkeklere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (28). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde hastaların %53,4'ü kadındı. Sharabi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise tüm yaş gruplarında hiponatremi geliştirme olasılık oranı (OR) kadınlarda erkeklere göre üç kat daha yüksekti (29).

Çalışmamızda hastaların median yatış süresi 9 gündü. 2017'de Akşit ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada ortalama hastanede yatış süresi 6.8±4.5 gündü. Ciddi hiponatremili hastaların ortalama yatış süresi 7 gündü (30). Bizim çalışmamıza ciddi hiponatremili hastalar dahil edilmekle beraber yatış süreleri literatürle benzerdi.

Çoğunlukla asemptomatik olsa da şiddetli (Na <125 mEq/L) hiponatremilerde çeşitli semptomlar görülebilir. Semptomlar çoğunlukla hastalığa özgü değildir ve rastlantısal farkedilir (31). En sık görülen yan etkiler arasında bulantı, kusma, baş ağrısı, iştahsızlık, letarji, yorgunluk, senkop, kas krampları ve nöbetler sayılabilir (32). Nigro ve arkadaşları tarafından 2015'te yapılan bir çalışmada hastaların %69'unda halsizlik, yüzde % 44'ünde bulantı, %5'inde nöbet şikayetleri görülmüştür (33). Bizim çalışmamızda da hastaların %39,8'inde halsizlik, %34,7'sinde bulantı, %16,5'inde letarji, %13,6'sında nefes darlığı, %7,2'sinde ödem, %6,8'inde baş dönmesi, %5,1'inde baş ağrısı, %3,0'ünde nöbet şikayetleri mevcuttu. Ödem ve

nefes darlığı şikayetleri özellikle çalışmamıza dahil edilen hipervolemik hastalara aitti.

Şiddetli hiponatremi serum sodyum konsantrasyonunun 125 mEq/L'nin altında olmasıdır (34). Şiddetli hiponatremili hastaların dahil edildiği çalışmamızda ortanca Na+ değeri 117 (112-120) mEq/L hesaplanmıştır.

Plazma ozmolalitesi esas olarak plazma sodyum konsantrasyonu ve eşlik eden anyonlar tarafından belirlendiği için hiponatremili hastaların çoğunda azalır (35). Literatürle benzer şekilde bizim çalışmamızda ortalama serum ozmolalitesi 252,13±16,96 idi.

Tedaviyi belirlemeden önce hastanın volüm durumunun değerlendirilmesi gerekir (36). Yatan hastalarda en yaygın hiponatremi nedeni övolemik hiponatremidir (35). Bizim çalışmamızda literatürle benzer şekilde hastaların %30,5'inde hipervolemik, %69,5'inde övolemik hiponatremi vardı.

Hiponatremi tedavisinde yaklaşım volüm durumu ve semptomatik olup olmamasına göre belirlenir. Şiddetli semptomatik hiponatremide ilk tercih %3'lük hipertonik tedavisidir. Şiddetli hipervolemik ve övolemik hastalarda kullanıma giren bir diğer seçenek ise vazopressin reseptör antagonistleri olan vaptanlardır (37). Bizim çalışmamızda da övolemik ve hipervolemik hiponatremi ile yatan hipertonik verilen ilk 118 hasta ve tolvaptan verilen ilk 118 hasta ile bu 2 tedavi grubuna yer verilmiştir.

Tolvaptan grubundakilerin %47,5'inde hipervolemik, %52,5'inde övolemik hiponatremi var iken %3'lük hipertonik tedavi grubundakilerin %13,6'sında hipervolemik, %86,4'ünde övolemik hiponatremi vardır ve bu farklar istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0,001$). Çalışmamızda tolvaptan tedavisi alanlarda yatış süresi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [9 (8-15) ve 8 (7-9); $p < 0,001$]. Bu farklılıklar tolvaptan tedavisi alan hastaların büyük çoğunluğunu karaciğer sirozu, kronik böbrek yetmezliği ve malign hastaların oluşturması, eşlik eden komorbiditeler nedeniyle yatış süresinin uzamasıyla ve karaciğer sirozu, kronik böbrek yetmezliği olan hastaların hipervolemik olması ile ilişkilendirilebilir.

Hipervolemik hiponatremide asit ve/veya ödem ile HDS artışı görülür (38). Çalışmamızda başvuru şikayetlerinden nefes darlığı (%20,3 ve %6,8; $p=0,002$) ve

ödem (%13,6 ve %0,8; p <0,001) tolvaptan grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunması hipervolemik hiponatremili hasta sayısının hipertonik grubuna göre daha yüksek olmasıyla açıklanabilir. %3'lük hipertonik tedavisi alan grupta letarji (%11 ve %22; p=0,023) ve baş ağrısı (%0,8 ve %9,3; p=0,003) şikayetleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar akut şiddetli hiponatremide nörolojik semptomların daha sık görülmesi ve tedavide ilk seçenek olarak hipertonik tedavisi verilmesi ile ilişkilendirilmiştir. Diğer başvuru şikayetleri her iki grupta istatistiksel açıdan benzerdir (p >0,05).

Çalışmamızda her iki tedavi grubunda yaş ortanca değerleri benzer bulunmuştur (p=0,127). Kadın cinsiyet oranı tolvaptan tedavisi olan grupta %46,6, %3'lük hipertonik tedavisi alan grupta %60,2'dir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,037). Ancak literatür incelendiğinde cinsiyet ve tedavi grupları ile ilgili karşılaştırma yapılamamıştır.

Çalışmamızda Na değeri [118,5 (115-121) ve 116 (112-119); p<0,001] tolvaptan alan grupta daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuç akut, semptomatik hiponatremilerde tedavide ilk seçenek olarak hipertonik solüsyon düşünülmesi ile açıklanabilir. K değeri [4,39±0,74 ve 4,08±0,8; p=0,002], BUN değeri [25,5 (16-44) ve 20 (12-33); p=0,005], ürik asit değeri [5,7 (3,3-7,7) ve 4,8 (3,2-6,3); p=0,025], total bilüribin değeri [1,01 (0,65-2,5) ve 0,74 (0,47-1,25); p <0,001] tolvaptan alan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. UADHS'de BUN ve ürik asit seviyelerinin düşük olması tanıyı destekleyicidir (1). Çalışmamızda UADHS tedavisinde kullanılan tolvaptanın verildiği gruptaki yüksek ürik asit ve BUN değerleri bu bilgilerle uyuşmamaktadır. Ancak tolvaptan verilen hastalarda sadece UADHS tanılı hastalar değil hipervolemik ve ilişkili olarak karaciğer sirozu ve böbrek yetmezliği olan hastaların olması ve hipertonik grubuna göre daha yüksek sayıda olmasıyla açıklanabilir.

Vücudun hiponatremiye verdiği normal cevap ADH sekresyonunun baskılanarak maksimum seyreltik idrar (ozmolalite 100 mmol/kg'dan az) elde edilmesidir. Daha yüksek idrar ozmolalitesi genellikle devam eden ADH sekresyonunun neden olduğu serbest suyun atılamamasının sonucudur. İdrar sodyumu ölçümü de ayırıcı tanıda önem taşır. UADHS'de idrar sodyum seviyeleri

yüksektir (35). Literatüre benzer şekilde çalışmamızda UADHS için tedavi seçeneği olan tolvaptanın verildiği grupta idrar ozmolalitesi [320 (235-481) ve 218,8 (160-281); p <0,001] hipertonik verilen gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Wang ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir kohort çalışmasında hipervolemik hiponatremili (dekompanse siroz) hastalar 7 gün süreyle 15 mg/gün tolvaptan veya plasebo aldılar. Tolvaptan tedavisi alan hastaların %63.8'inde serum Na+ değerlerinin düzeldiği, ancak plasebo verilen hastalarda bu oranın %36.2 olduğu gösterilmiştir (*p* <0,05). Şiddetli hiponatremili hastalarda serum Na+ 120,87 ± 3,33 mmol/L'den 26,50 ± 6,61 mmol/L'ye yükselmiştir (p <0,01) (39). Tüm tedavi gruplarının (sıvı kısıtlaması, izotonik sıvı, hipertonik ve tolvaptan) karşılaştırıldığı bir başka bir çalışmada tolvaptan verilen hastaların %78'inde, hipertonik verilen hastaların %75'inde serum sodyum seviyelerinde >2 mEq/L artış görülmüştür. Hipertonik solüsyon ve tolvaptan serum Na+ ⩾5 mEq/l artırmada benzer etkinlikteydi (40). Çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü iki çalışmada (SALT-1 ve SALT-2) övolemik veya hipervolemik hiponatremisi olan hastalarda tolvaptanın plaseboya göre 4. ve 30. günlerde serum sodyum konsantrasyonlarını artırmada etkili olduğu gösterildi (24). Benzer şekilde bizim çalışmamızda tolvaptan tedavisi alan grupta laboratuvar bulgularının zamanla değişimi incelendiğinde Na değerinin zamanla arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p <0,001). Laboratuvar bulgularındaki zamanla değişim tedavi gruplarına göre analiz edildiğinde Na değeri için anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (p=0,042). 1. Gün ve 7. Gün Na değeri tolvaptan grubunda daha yüksek saptanmıştır. Diğer laboratuvar değerlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p >0,05).

Çalışmamızda tolvaptan verilen hastalar karaciğer fonksiyon testlerine göre ayrıca incelendi. Hastaların 61'inin (%52) KCFT değerleri normal iken 57'sinin (%48) KCFT değerleri yüksekti. Yatış süresi ise KCFT değerleri yüksek olan hastalarda daha uzun bulunmuştur [(7-12) ve (7-12); p=0,011]. KCFT değerleri yüksek olan hastalarda olabilecek siroz veya malignite gibi eşlik eden komorbiditelerle ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda KCFT değerleri normal olan hastaların yaşları yüksek olan hastaların yaşlarından anlamlı olarak daha büyüktür [75 (65-84) ve 70 (61-79); p=0,026]. KCFT değerleri normal olan grupta ağırlıklı olarak UADHS düşünülen hastalar olmasıyla açıklanabilir. Benzer şekilde Miller ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada altta yatan belirgin bir etiyolojisi olmayan yaşlı hastalardan oluşan bir alt grupta yaşlanmanın UADHS benzeri hiponatremi gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (41).

Başvuru şikayetlerinden letarji KCFT değerleri normal olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%19,7 ve %1,8; p=0,002). KCFT değeri normal olan hastaların Na [116 (113-120) ve 120 (117-122) ise anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Daha derin hiponatremilerde nörolojik semptomların daha yüksek olasılıkla görülmesiyle ilişkilendirilmiştir. Cinsiyet (p=0,188), diğer başvuru şikayetleri (p>0,05) ve hiponatremi türü (p=0,277) KCFT durumuna göre farklılık göstermemektedir (Tablo 12).

Tolvaptanın güvenliği ile ilgili endişeler, polikistik böbrek hastalarında etkisini inceleyen çok merkezli bir çalışmayla (TEMPO 3:4) ortaya çıkmıştır. Tolvaptan alan hastalarda karaciğer enzimlerinde 2,5 kattan fazla artış, plaseboya kıyasla daha yaygındı. Bu verilere dayanarak FDA tolvaptanın uzun süre kullanımı ve karaciğer hastalığı olanlarda kullanımı ile ilgili güvenlik uyarısında bulundu. Ancak bu çalışmalarda hastaların tolare edebileceği en yüksek dozda ve uzun süreli tolvaptan kullanımı söz konusuydu (2, 3). Bizim çalışmamızda ise düşük dozda ve kısa süreli tolvaptan kullanılmıştır. KCFT değerleri normal olan hastalarda AST, ALT ve total bilirubin değerlerinin zamanla değişimi analiz edildiğinde AST (p=0,005) ve ALT (p=0,031) değerlerindeki değişimin anlamlı olduğu ancak artış olmadığı, total bilirubin değerindeki değişim ise benzer olduğu (p=0,364) anlaşılmıştır. Benzer olarak KCFT değerleri yüksek olan hastalarda AST, ALT ve total bilirubin değerlerinin zamanla değişimi analiz edildiğinde ise AST (p <0,001) ve total bilirubin (p=0,049) değerlerinde anlamlı olarak düşüş olduğu, ALT değerindeki değişimin ise benzer olduğu (p=0,123) anlaşılmıştır.

Vazopressin reseptör antagonistlerine yönelik kısıtlılıklar olarak hepatotoksisite ile sodyum düzeyinin aşırı yükselmesi, yüksek maliyetler

gösterilebilir (22). Salaahuden ve arkadaşlarının yaptığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü prospektif bir çalışmada hiponatremisi olan kanser hastalarından bir gruba tolvaptan diğer gruba plasebo verilmiştir. Tolvaptan verilen 17 hastanın 16' sında, plasebo verilen 13 hastanın birinde sodyum değerleri düzelmiş (%94 ve %8) olup tolvaptan verilen hiçbir hastada günlük sodyum yükselmesi 12 mEq/L'yi geçmemiştir (42). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da aşırı sodyum yükselmesi görülmemiştir.

Çalışmamızda tolvaptanın hiponatremiyi düzeltmede etkin ve düşük dozlarda tolvaptanın güvenli olduğu gösterilmiştir. Tolvaptanla ilişkili belirgin yan etki bildirilmemiştir. Artan dozlarda tolvaptan etkinliğinin artıp artmayacağı, yanıt oranı ve yan etkileri gelecekteki klinik çalışmalarda daha ayrıntılı olarak araştırılmalıdır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda hiponatremi tanılı 236 hastanın en küçüğü 25 en büyüğü 99 yaşındaydı. %53,4'ünü kadın hastalar oluşturmaktaydı. En sık geliş şikayetleri sırasıyla halsizlik, bulantı ve letarjiydi. Hastaların %30,5'inde hipervolemik, %69,5'inde övolemik hiponatremi vardı.

Övolemik ve hipervolemik hiponatremi tanılı hastalarda vazopressin reseptör antagonisti olan tolvaptanın etkinliğini hipertonik tedavisi ile karşılaştırdık. Ayrıca tolvaptanın yan etki profilini inceledik. Hiponatremi tedavisinde tolvaptanın serum sodyum düzeyini düzeltmede etkin olduğu ve kısa süreli ve düşük dozlarda tedavisinde belirgin yan etki görülmediği saptanmıştır.

Sonuç olarak hiponatremi klinikte en sık görülen elektrolit bozukluğudur ve övolemik ve hipervolemik hiponatremide kullanılan vazopressin reseptör antagonistleri (vaptanlar) daha yeni bir tedavi seçeneğidir. Literatürde hiponatremi tedavisinde tolvaptanın etkinliği ve yan etki profiliyle ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Çalışmamızın retrospektif olması, hastaların eşlik eden komorbiditelerine yer verilmemesi, mortalite ve sağ kalımla ilişkisinin incelenmemesi sınırlı yönlerini oluşturmaktadır. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Yildiz G, Kayataş M, Candan F. Hiponatremi; güncel tanı ve tedavisi. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 2011;20(2):115-31.
2. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, Grantham JJ, Bae K, Watnick TJ, et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(10):2499-507.
3. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med. 2012;367(25):2407-18.
4. Samsca (tolvaptan): Drug Warning - Potential Risk of Liver Injury 2013.
5. Johnson RJ, Feehally J, Floege J. Comprehensive clinical nephrology E-Book: Elsevier Health Sciences; 2014.
6. Bhattarai N, Kafle P, Panda M. Beer potomania: a case report. Case Reports. 2010;2010:bcr1020092414.
7. Rose B, Post T. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders (Clinical Physiology of Acid Base & Electrolyte Disorders). 5th Edition: McGraw-Hill Education. 2001:2001.
8. Rennke HG, Denker BM, Ecder T. Böbrek fizyopatolojisi: temel bilgiler: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2008.
9. Hoffman RS, Smilkstein MJ, Rowland MA, Goldfrank LR. Osmol gaps revisited: normal values and limitations. Journal of Toxicology: Clinical Toxicology. 1993;31(1):81-93.
10. Purssell RA, Lynd LD, Koga Y. The use of the osmole gap as a screening test for the presence of exogenous substances. Toxicological reviews. 2004;23(3):189-202.
11. Reddy P, Mooradian A. Diagnosis and management of hyponatraemia in hospitalised patients. International journal of clinical practice. 2009;63(10):1494-508.
12. Uslu N. SA, Çelik A. V. , Ecder T. Hiponatremiye güncel yaklaşım. Dergi Park FNG & Bilim Tıp Dergisi 2016;2(1):63-8.
13. Harring TR, Deal NS, Kuo DC. Disorders of sodium and water balance. Emergency Medicine Clinics. 2014;32(2):379-401.
14. Fadel S, Karmali R, Cogan E. Safety of furosemide administration in an elderly woman recovered from thiazide-induced hyponatremia. European journal of internal medicine. 2009;20(1):30-4.
15. Wierzbicki A, Ball S, Singh N. Profound hyponatraemia following an idiosyncratic reaction to diuretics. International journal of clinical practice. 1998;52(4):278-9.
16. Schrier RW. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. Journal of the American Society of Nephrology. 2006;17(7):1820-32.
17. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. The American journal of medicine. 2013;126(10):S1-S42.
18. Beck LH. Hypouricemia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. New England Journal of Medicine. 1979;301(10):528-30.

19. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. The American journal of medicine. 2006;119(7):S30-S5.
20. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. The American journal of medicine. 1967;42(5):790-806.
21. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. The American journal of medicine. 2006;119(1):71. e1-. e8.
22. Rondon-Berrios H, Agaba EI, Tzamaloukas AH. Hyponatremia: pathophysiology, classification, manifestations and management. Int Urol Nephrol. 2014;46(11):2153-65.
23. Lauriat SM, Berl T. The hyponatremic patient: practical focus on therapy. Journal of the American Society of Nephrology. 1997;8(10):1599-607.
24. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med. 2006;355(20):2099-112.
25. Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, Berl T, Zhao Q, Czerwiec FS. Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. European journal of endocrinology. 2011;164(5):725-32.
26. Kugler JP, Hustead TR. Hyponatremia and hypernatremia in the elderly. American family physician. 2000;61(12):3623-30.
27. Akçalı E. Hiponatremili olguların değerlendirilmesi ve tedaviye dirençli olgularda tolvaptan'ın yeri. 2015.
28. Abramow M, Cogan E. Clinical aspects and pathophysiology of diuretic-induced hyponatremia. Adv Nephrol Necker Hosp. 1984;13:1-28.
29. Sharabi Y, Illan R, Kamari Y, Cohen H, Nadler M, Messerli FH, et al. Diuretic induced hyponatraemia in elderly hypertensive women. J Hum Hypertens. 2002;16(9):631-5.
30. Akşit MZ, Engin B, Başok Bİ, Harun A. İç hastalıkları kliniğinde hiponatremi prevalansı, etyolojisi, semptomları ve yatış süreleri. İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi. 2017;3(4):95-100.
31. Grant P, Ayuk J, Bouloux PM, Cohen M, Cranston I, Murray RD, et al. The diagnosis and management of inpatient hyponatraemia and SIADH. Eur J Clin Invest. 2015;45(8):888-94.
32. Çipil H, Demircioğlu S. Hiponatremi ve Uygunsuz ADH Sendromu. Turkiye Klinikleri Hematology-Special Topics. 2016;9(3):16-20.
33. Nigro N, Winzeler B, Suter-Widmer I, Schuetz P, Arici B, Bally M, et al. Symptoms and characteristics of individuals with profound hyponatremia: a prospective multicenter observational study. Journal of the American Geriatrics Society. 2015;63(3):470-5.
34. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Intensive Care Med. 2014;40(3):320-31.
35. Reynolds RM, Seckl JR. Hyponatraemia for the clinical endocrinologist. Clin Endocrinol (Oxf). 2005;63(4):366-74.
36. Yawar A, Jabbar A, Haque NU, Zuberi LM, Islam N, Akhtar J. Hyponatraemia: etiology, management and outcome. J Coll Physicians Surg Pak. 2008;18(8):467-71.
37. Braun MM, Barstow CH, Pyzocha NJ. Diagnosis and management of sodium disorders: hyponatremia and hypernatremia. Am Fam Physician. 2015;91(5):299-307.

38. Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. Hepatology. 2008;48(3):1002-10.
39. Wang S, Zhang X, Han T, Xie W, Li Y, Ma H, et al. Tolvaptan treatment improves survival of cirrhotic patients with ascites and hyponatremia. BMC Gastroenterol. 2018;18(1):137.
40. Greenberg A, Verbalis JG, Amin AN, Burst VR, Chiodo JA, 3rd, Chiong JR, et al. Current treatment practice and outcomes. Report of the hyponatremia registry. Kidney Int. 2015;88(1):167-77.
41. Miller M, Hecker MS, Friedlander DA, Carter JM. Apparent idiopathic hyponatremia in an ambulatory geriatric population. J Am Geriatr Soc. 1996;44(4):404-8.
42. Salahudeen AK, Ali N, George M, Lahoti A, Palla S. Tolvaptan in hospitalized cancer patients with hyponatremia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial on efficacy and safety. Cancer. 2014;120(5):744-51.